

**Title:** COMPOSITION FOR NASAL ADMINISTRATION ENABLING MILD RAISING OF MEDICINE BLOOD CONCENTRATION

**Priority:** JP19990172221 19990618

Family:	Publication number	Publication date	Application number	Application date
	JP2001002589 A2	20010109	JP19990172221	19990618

**Assignee(s):** TEIJIN LTD

(std):

**Assignee(s):** TEIJIN LIMITED

**Inventor(s):** DOI MASAHIKO ; YAMAMOTO YOJI ; UESHIMA YASUhide

(std):

**International** A61K31/13 A61K31/138 A61K45/08 A61K47/00 A61K9/14 (Advanced/Invention);

**class (IPC 8-9):** A61K31/13 A61K31/138 A61K45/00 A61K47/00 A61K9/14 (Core/Invention)

**International** A61K31/138 A61K45/08 A61K47/00 A61K9/14

**class (IPC 1-7):**

### Abstract:

Source: JP2001002589A PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition enabling high absorption without causing rapid increase of medicine blood concentration in order to avoid adverse effect due to rapid increase of medicine blood concentration after administration of medicine by including a medicine and a hydrogel forming base.SOLUTION: This composition comprises (A) a medicine and (B) a hydrogel- forming base. The component A includes preferably a non-peptide, a proteinous medicine (e.g. antiphlogistic steroidal medicine, analgesic antiphlogistic medicine, antitussive expectorant, antihistamic medicine, antiallergic medicine, bronchodilator, antiemetic medicine, medicine for migraine, sleep inducing medicine, sleep sedative or vitamin) or a peptide-proteinous medicine having =30,000 molecular weight and the component B includes e.g. lower alkyl ether of cellulose, acrylic starch, crospovidone, carboxyvinyl polymer, polyvinyl alcohol, aminoalkylmethacrylate copolymer or methacrylic acid copolymer.

(n) 民國2001-2350 (2001-2352)

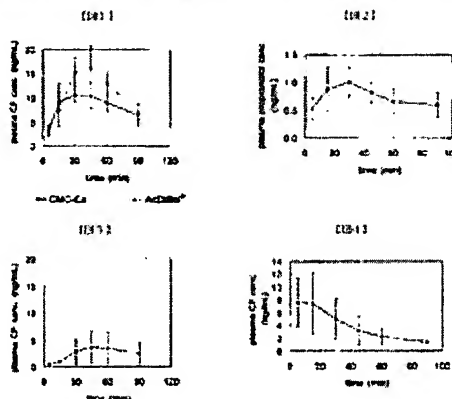
设备登记表			
设备名称	生产厂家	规格	数量
计算机	联想	台式机	10

[illegible]

科學的に新血球を生成せし、その結果から、血液  
を生成する、新血球の生成機である、その生成機  
といふ機では、必ずしも新血球の生成のみに限ら  
ないことが判つてゐるが、要するに

【新血球の生成機】

【第1】造血機 新血球の生成する新血球の生成機  
【第2】造血機 新血球の生成する新血球の生成機  
【第3】造血機 新血球の生成する新血球の生成機  
【第4】造血機 新血球の生成する新血球の生成機



2021-2022-2023

[illegible]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-2589

(P2001-2589A)

(43) 公開日 平成13年1月9日(2001.1.9)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 47/00		A 6 1 K 47/00	4 C 0 7 6
9/14		31/138	4 C 0 8 4
31/138		45/08	4 C 2 0 6
45/08		9/14	

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平11-172221	(71) 出願人	000003001 帝人株式会社 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(22) 出願日	平成11年6月18日(1999.6.18)	(72) 発明者	山本 陽児 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
		(72) 発明者	土肥 雅彦 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
		(74) 代理人	100077263 弁理士 前田 純博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 穏やかな薬物血中濃度の上昇を可能とする経鼻投与用組成物

(57) 【要約】

【課題】 薬物投与後の急激な薬物血中濃度の増加による副作用を回避するため、急激な薬物血中濃度の増加を起こすことなく且つ高吸収が可能な経鼻投与用組成物を提供する。

【解決手段】 薬物およびヒドロゲル形成性の基剤からなる粉末状経鼻投与用組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物およびヒドロゲル形成性の基剤からなる粉末状経鼻投与用組成物。

【請求項2】 該ヒドロゲル形成性の基剤が、水を吸収して平衡に達した後も、粒子としての形状を保持するだけの強度を有する基剤である請求項1に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

【請求項3】 該ヒドロゲル形成性の基剤が、鼻腔に投与した後水を吸収してゲルを形成する過程で、鼻腔内に滞留している間は粒子としての形状を保持するだけの強度を有する基剤である請求項1または2に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

【請求項4】 該ヒドロゲル形成性の基剤が、薬物を物理吸着し、その生理食塩水中での吸着定数 $K_p$ が $5-400\text{ mL/g}$ である基剤である請求項1～3のいずれか一項に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

【請求項5】 該ヒドロゲル形成性の基剤が、セルロースの低級アルキルエーテル、アクリル酸デンプン、クロスボビドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、およびメタアクリル酸コポリマーからなる群から選ばれる1ないし2以上の基剤である請求項1～4のいずれか一項に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

【請求項6】 該セルロースの低級アルキルエーテルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースナトリウム、メチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカルシウム、メチルセルロースカルシウム、ヒドロキシエチルセルロースカルシウム、およびカルボキシメチルセルロースカルシウムからなる群から選ばれる1ないし2以上である範囲第1～5に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

【請求項7】 該薬物が非ペプチド、蛋白質性薬物および分子量が30000以内であるペプチド・蛋白質性薬物からなる群より選ばれた薬物である請求項1～6のいずれか1項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項8】 該非ペプチド・蛋白質性薬物が消炎ステロイド薬、鎮痛消炎薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、気管支拡張薬、制吐薬、偏頭痛薬、睡眠導入薬、睡眠鎮静薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬、抗不整脈・高血圧薬、昇圧薬、狭心症薬、血管拡張薬、抗血栓薬、抗不安・向精神薬、抗てんかん薬、抗潰瘍薬、強心薬、および鎮痛薬からなる群より選ばれる1種以上である請求項7に記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項9】 該ペプチド・蛋白質性薬物が、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソ

マトスタチン誘導体類、バゾプレッシン類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、アンギオテンシン類、およびプロスタグランジン類からなる群から選ばれる1種以上である請求項7に記載の粉末状経鼻投与組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高吸収且つ穏やかな薬物血中濃度の上昇を可能とする経鼻投与用組成物に関する。さらに詳しくは本発明は、薬物、および薬物と適当なインタラクションを有するヒドロゲル形成性の粒子状の基剤からなる粉末状の経鼻投与用組成物に関する。

【0002】本発明は、投与後に急激な血中濃度の上昇ではなく、穏やかな血中濃度の上昇が治療上望ましい薬物を必要とする患者に対し、医師、看護人、患者本人などにより、簡便に投与される、経鼻投与用組成物を提供するものである。

## 【0003】

【従来の技術】経鼻投与は、長期に渡り服用され且つ経口投与が難しい薬物に対し、コンプライアンス、有効性等の面からして有用な方法の一つである。経鼻投与用組成物粉剤に関し、WO97/31626号明細書に薬物の高吸収化の技術が記載されている。この技術は主として、初期の薬物血中濃度を上げることにより、全体的な吸収率の向上を達成するものである。従って、薬物血中濃度が0から投与直後に急激に増大することが見込まれ、薬物によっては副作用発現の恐れがある。また経鼻投与用組成物粉剤に関し、特公昭60-34925号公報には薬物血中濃度の持続化の技術が記載されている。当経鼻投与用組成物粉剤では粘膜接着性基剤を用い、薬物の咽頭へのクリアランスを遅延し薬物の滞留性を向上させることにより吸収率の向上を達成している。しかしながら、基剤が吸水後粘性の液状となるため、薬物血中濃度が前述の技術と比較し、低い濃度で持続されている。従って水溶液と比較し吸収率の向上は見られるものの、薬物によっては有効血中濃度に達し得ない恐れがある。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】多くの薬物は、薬物血中濃度の上昇により副作用を呈することが知られている。その副作用は、眠気等比較的支障の少ないものか

ら、重篤なものでは、心停止や呼吸困難等、患者を死に至らしめる可能性もある。後者において例を述べると、抗不整脈薬のキニジン、プロパフェノン、シベンゾリン、ビルジカニドによる心室・心房細動や心停止、狭心症薬のニトログリセリンによる血圧低下並びにジルチアゼムによる房室ブロック、血管拡張薬のPGE<sub>1</sub>ならびにリボPGE<sub>1</sub>によるショック、降圧薬の塩酸ジルチアゼム、ニブラジロールによる完全房室ブロック、昇圧薬のエピネフィリンによる呼吸困難ならびに心停止、気管支拡張薬のテオフィリンによる意識障害やショック等が挙げられる。

【0005】また、薬物によっては、有効血中濃度と副作用が発現する濃度が極めて接近している安全域の狭いものが知られている。例を述べると、強心薬のジゴキシン、抗血栓薬のワーファリン、抗てんかん薬のフェニトイン、睡眠鎮静薬のバルビタール、ペントバルビタール塩、セコバルビタール塩等が知られている。

【0006】以上のような性質を有する薬物においては、投与直後の急激な血中濃度の上昇は、副作用発現の恐れがあり相応しくない。一例を述べるとカルシウム拮抗剤であるニソルジピンは、急激な血中濃度の増加に伴う急性血管拡張による副作用があるが、製剤を持続化することにより回避できることが、American Journal of Cardiology, 75, 46E-53E, 1995 に記載されている。また万が一、副作用が発現する濃度を越えた場合でも、医療従事者に副作用に対処する猶予を与えるため、血中濃度の上昇が穏やかな方が安全である。なお、疾患によっては、有効血中濃度に達した後に血中濃度の減衰が緩やかな製剤が、治療効果上望ましいものもある。経鼻剤では投与直後短時間で最高血中濃度に達し、その後速やかに薬物血中濃度が減少する血中パターンを取るものが、一般的である。しかしながら上記に述べた副作用発現の理由により、薬物によつては使用に適さないものもある。また、製剤的な工夫により経鼻剤の吸収率の向上を図ったものでは、上記の血中パターンを保ったままで最高血中濃度及びBA (Bioavailability: 生物学的利用率) の増加を達成するものが多く、用量の低下という利点はあるものの、副作用発現の危険性は同等である。

【0007】以上に説明した従来技術における問題点、ならびに課題に鑑み、本発明者らは鋭意検討した結果、従来の技術よりも高い吸収性を可能としつつ、急激な薬物血中濃度の増加を起こすことのない経鼻投与組成物を見出した。すなわち、本発明は薬物、およびヒドロゲル形成性の基剤からなる粉末状の経鼻投与用組成物であり、この組成物は注射に比べ、患者への簡便な投与が可能となり、また物理的にも安定な組成物であることを見出したわけである。

【0008】本発明は、以上のような副作用を回避するために、急激な薬物血中濃度の増加を起こすことなく且つ高吸収の、経鼻投与用組成物を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、薬物およびヒドロゲル形成性の基剤からなる粉末状経鼻投与用組成物を提供するものである。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の薬物は、特に限定されないが、例えば非ペプチド・蛋白質性薬物が利用可能である。その例としては、消炎ステロイド薬、鎮痛消炎薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、気管支拡張薬、制吐薬、偏頭痛薬、睡眠導入薬、睡眠鎮静薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬、抗不整脈・高血圧薬、昇圧薬、狭心症薬、血管拡張薬、抗血栓薬、抗不安・向精神薬、抗てんかん薬、抗潰瘍薬、強心薬、鎮痛薬およびペプチド・蛋白質性薬物等を挙げることができる。詳しくは、例えばヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、モメタゾン、フルオコルチン、ブデソニド、サルブタモール、サルメテロールなどの消炎ステロイド、アセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、イブプロフェン、アルクロフェナック、ジクロフェナック、インドメタシンなどの鎮痛消炎薬、クロモグリク酸ナトリウム、リン酸コデイン、塩酸イソプロテレノール等の鎮咳去痰薬、ジフェンヒドラミン、トリプロリジン、イソチベンジル、クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬、アンレキサノクス、アゼラスチン、オザクレル、トラニラスト、ケトチフェン等の抗アレルギー薬、テオフィリン等の気管支拡張薬、オンダンセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミド、シサプリド、ドンペリドン等の制吐薬、ブトルファノール、スマトリプタン、アルニジタン等の偏頭痛薬、プロチゾラム等の催眠導入薬、バルビタール、ペントバルビタール塩、セコバルビタール塩等の睡眠鎮静薬、シアノコバラミン、メコバラミン等のビタミン剤、エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、テストステロン等の性ステロイドホルモン薬、タモキシフェン、テガフル等の抗腫瘍薬、キニジン、プロパフェノン、シベンゾリン、ビルジカニド、塩酸ジルチアゼム、ニブラジロール、プロプラノロール、アテノロール、ニカルジピン等の抗不整脈・高血圧薬、エピネフィリン等の昇圧薬、ニトログリセリン、ジルチアゼム等の狭心症薬、ワーファリン等の抗血栓薬、ジアゼパム、ニトラゼパム等の抗不安・向精神薬、フェニトイン等の抗てんかん薬、シメチジン、ラニチジン等の抗潰瘍薬、ジゴキシン、ドバミン等の強心薬、ブプレノルフィン等の鎮痛薬等が挙げられる。

【0011】またペプチド・蛋白質性薬物も使用可能である。その例としては、分子量が30000以内のペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができる。詳しくは、

例えば黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、バゾプレッシン類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、アンギオテンシン、プロスタグランジン類等が挙げられる。

【0012】本発明でいうゲル形成性基剤とは、乾燥状態にある基剤を水もしくはその他の溶媒に浸した場合、それらを吸収し膨潤するものである。このうち水を吸収する基剤を特にヒドロゲルと呼び、その基剤が吸収した水の量を含水率という。十分に時間が経過すると、基剤はそれ以上水を吸収しなくなり、この時点での含水率を平衡含水率と呼ぶ。含水率は基剤の種類、浸す水溶液のpH、電解質の種類またはイオン強度等により値は様々である。一般的に含水率が高いゲルは柔らかく、基剤によってはその自重によりつぶれ、元の基剤の形状が維持できず粘度の高い流動的なスラリー状になる。しかし基剤によっては、クロスカルメロースナトリウム(AcDiSol:登録商標)のように含水率が500%と非常に高いものにもかかわらず、元の粒子の形状を膨潤しながら保つものも存在する。

【0013】該ヒドロゲル形成性の基剤の中には、無限時間経過後も溶解せずゲルを形成するもの、もしくは当初はゲルを形成するが無限時間経過後は溶解するものがある。後者の場合、架橋剤を加え化学的に架橋を行うか、疎水性基の比率の増加または基剤と反対の電荷を有する分子の添加等によって、物理的架橋を形成することにより、非溶解性の基剤にすることが可能である。

【0014】また該ヒドロゲル形成性の基剤は、水を吸収し平衡に達した後も粒子としての形状を保持するだけの強度を有する基剤、もしくは鼻腔内に滞留している間は水を吸収しても粒子としての形状を保持するだけの強度を有する粒子状の基剤である。

【0015】さらに該ヒドロゲル形成性の基剤は、van der Waals力、水素結合、疎水相互作用、静電作用、電荷移動錯体の形成、毛細管凝縮、もしくはその他の要因により薬物を物理吸着し、その生理食塩水中での吸着定数Kpが5-400mL/gであることが好ましい。

【0016】本発明のヒドロゲル形成性の基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースナ

トリウム、メチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカルシウム、メチルセルロースカルシウム、ヒドロキシエチルセルロースカルシウム、およびカルボキシメチルセルロースカルシウムからなる群から選ばれる1種類以上を挙げることができる。また、上記基剤を架橋したものの、例えばクロスカルメロースナトリウム等を用いることもできる。

【0017】本発明の経鼻投与用組成物において、薬物の粒子径は150 $\mu$ m以下であることが、投与後効率よく鼻腔内に沈着するので好ましく、特に、粉碎、凍結乾燥、または噴霧乾燥などにより、平均粒子径を1~100 $\mu$ m、さらには1~200 $\mu$ mにすることが、薬物のより高い経鼻吸収が達成されるので好ましい。

【0018】また本発明の経鼻投与用組成物において、薬物がヒドロゲル形成性の基剤の表面に分散している状態であることが、薬物のより高く長時間に渡る経鼻吸収が達成されるので好ましい。これを達成する手法としてはヒドロゲル形成性の基剤を10~250 $\mu$ mの平均粒子径に整粒した後、薬物と機械的に混合する手法を挙げることができる。

【0019】ここで、本発明の組成物を製造する際の機械的混合とは、例えば容器回転型の混合機であるV型混合機、クロスロータリーミキサー、二重円錐型混合機等、及び容器固定型の混合機である、万能混合機、リボンミキサー、自動乳鉢、ボールミル等やその他の混合機であるハイスピードミキサー、パワフルオートミキサー等のほか、乳鉢による手動の押しつけ混合をも含む。

【0020】なお本発明で使用される薬物の量は有効治療量であり、それぞれの薬物、疾患の種類や程度、患者の年齢や体重等に応じて決めることができる。通常それぞれの薬物が注射投与に用いられている量の同量から20倍量、より好ましくは同量から10倍量である。

【0021】また本発明の組成物の薬物と、ヒドロゲル形成性の基剤の量の和は、鼻腔に適用できる粉の量に限界があるため、薬物の治療必要量に依存してくるので一概に限定できないが、薬物1重量部に対し、同量以上が好ましく、特に好ましくは薬物1重量部に対し5重量部以上、さらに好ましくは10重量部以上である。

【0022】また、本発明の組成物には、組成物としての物性、外観、あるいは臭い等を改良するため、必要に応じて公知の、滑沢剤、結合剤、希釈剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯臭剤等を添加してもよい。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク等が；結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン等が；希釈剤としては、例えばデンプン、乳糖等が；着色剤としては、例えば赤色2号等が；保存剤としては、アスコルビン酸等が；防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類等が；矯臭剤としては、例

えばメントール等が挙げられる。

【0023】また、本発明の組成物は製剤として投与されるために適当な投与形態とされる。そのような形態としては、本発明を投与単位ごとに充填したカプセル剤があり、これを適当な投与器により鼻腔内に噴霧する。また、投与単位量の本発明の組成物もしくは複数回分の投与単位量の本発明の組成物を、適当な容器に収納し、投与操作時に投与単位量の本発明の組成物を、単回投与もしくは分割投与してもよい。

【0024】

【実施例】以下に本発明を実施例により説明する。

【0025】ここに記載された吸着定数 $K_p$ とは、平衡吸着式のうち最も簡略な  

$$W = K_p \times C$$

で示される定数であり、 $W$ は吸着剤（基剤）単位重量当たりの吸着量、 $C$ は吸着質（薬物）の溶液中の濃度を示す。

【0026】尚、以下実施例中で、カルボキシメチルセルロースカルシウムをCMC-Ca、カルボキシメチルセルロースをCMC、微結晶セルロースをMCCということがある。

【0027】〔実施例1-3〕100mgの基剤に、カルボキシフルオレセインもしくは塩酸プロプラノロールの生理食塩水溶液を3mL加え攪拌し、24時間後に基剤を遠心分離した後、上澄みの濃度を測定した。これをもとに生理食塩水中で吸着定数 $K_p$ を算出した。結果を表1に示す。

【0028】

【表1】

吸着定数 $K_p$

	モデル主薬	基剤	$K_p$
実施例1	カルボキシフルオレセイン	AcDiSol®	163
実施例2	カルボキシフルオレセイン	CMC-Ca	199
実施例3	塩酸プロプラノロール	CMC	13

【0029】実施例1としてカルボキシフルオレセインのAcDiSol（登録商標：SMC社製）粉剤、実施例2としてカルボキシフルオレセインのCMC-Ca粉剤、実施例3として塩酸プロプラノロールのCMC粉剤を調整した。このとき、基剤は25-63 $\mu$ mに分級した物を使用し、主薬モデルと基剤の混合比をカルボキシフルオレセインは1：100、塩酸プロプラノロールは1：5の割合で乳鉢にて混合した。これらの組成物15mgを白色在来種雄性家兎（体重2.5～3.0kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パブライザー）にて投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、主薬モデルの血中濃度をHPLCの蛍光検出器より測定した。測定結果をもとに、主薬モデル

の投与量を100mgに換算した結果を、実施例1、2は図1、実施例3は図2に示す。30-45分に最高血中濃度を示した。上記の結果から本発明の組成物が、高吸収性且つ穏やかな薬物血中濃度の上昇を可能とすることが確認された。

【0030】〔比較例1〕100mgの基剤に、カルボキシフルオレセインの生理食塩水溶液を3mL加え攪拌し、24時間後に基剤を遠心分離した上澄みの濃度を測定した。これをもとに生理食塩水中で吸着定数 $K_p$ を算出した。結果を表2に示す。

【0031】

【表2】

吸着定数 $K_p$

	モデル主薬	基剤	$K_p$
比較例1	カルボキシフルオレセイン	CMC	6290

【0032】比較例1はCMC（ニチリン製）を基剤とし、カルボキシフルオレセインを主薬モデルとする粉末組成物を調整した。このとき、基剤は25-63 $\mu$ mに分級した物を使用し、カルボキシフルオレセインと基剤の混合比を1：100の割合で乳鉢にて混合した。これらの組成物15mgを白色在来種雄性家兎（体重2.5～3.0kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パブライザー）にて投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、主薬モデルの血中濃度をHPLCの蛍光検出器より測定した。

【0033】測定結果をもとに、主薬モデルの投与量を100mgに換算した結果を、を第3図に示す。上記の結果

から、吸着定数 $K_p$ が5-400mL/gの範囲を超える基剤では、穏やかな薬物血中濃度の上昇を可能とするものの、高吸収を実現することが難しいことが確認された。

【0034】〔比較例2〕100mgのMCC（旭化成製）に、カルボキシフルオレセインの生理食塩水溶液を3mL加え攪拌し、24時間後に基剤を遠心分離した上澄みの濃度を測定した。これをもとに生理食塩水中で吸着定数 $K_p$ を算出した。結果を表3に示す。

【0035】

【表3】

吸着定数  $K_p$ 

	モデル主薬	基剤	$K_p$
比較例2	カルボキシフルオレセイン	MCC	76

【0036】比較例2はカルボキシフルオレセインを主薬モデルとし、MCCを基剤とする粉末組成物を調整した。このとき、基剤は25-63 $\mu$ mに分級した物を使用し、主薬モデルと基剤の混合比を1:100の割合で乳鉢にて混合した。これらの組成物15mgを白色在来種雄性家兎（体重2.5~3.0kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：バブライザー）にて投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、主薬モデルの血中濃度をHPLCの蛍光検出器より測定した。

【0037】測定結果をもとに、主薬モデルの投与量を100mgに換算した結果を、を図4に示す。比較例2では

投与直後に最高血中濃度を示し、上記の結果から、吸着定数  $K_p$  が5-400mL/gの範囲内であっても、ゲルを形成しない基剤では、穏やかな薬物血中濃度の上昇を実現することが難しいことが確認された。

## 【図面の簡単な説明】

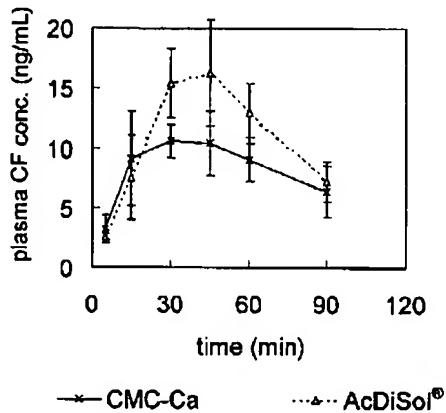
【図1】実施例1及び実施例2における薬物血中濃度の経時変化。

【図2】実施例3における薬物血中濃度の経時変化。

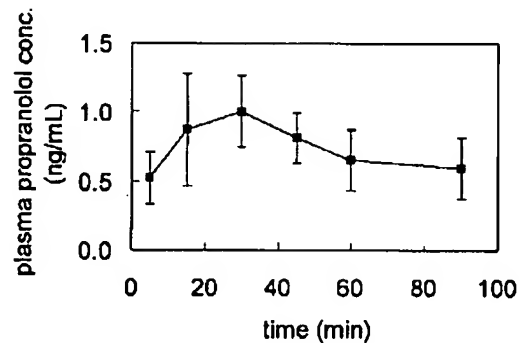
【図3】比較例1における薬物血中濃度の経時変化。

【図4】比較例2における薬物血中濃度の経時変化。

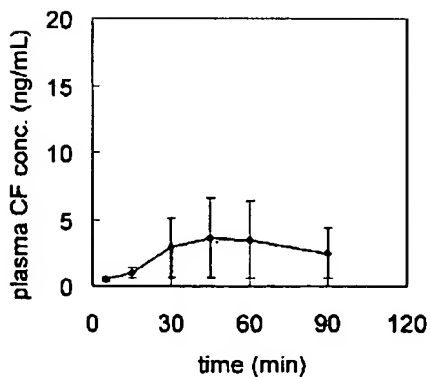
【図1】



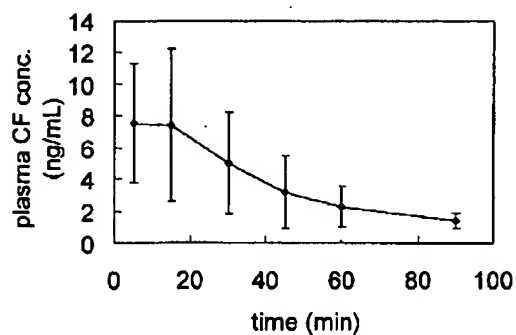
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 上嶋 康秀  
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人  
株式会社東京研究センター内

Fターム(参考) 4C076 AA29 BB25 CC01 CC03 CC04  
CC05 CC07 CC11 CC13 CC15  
CC16 CC21 CC22 CC27 CC29  
CC30 EE06 EE09 EE11 EE13  
EE16 EE32 EE38 EE48 FF31  
FF34 FF68  
4C084 AA27 MA05 MA43 MA59 NA10  
NA12 ZA011 ZA012 ZA051  
ZA052 ZA061 ZA062 ZA081  
ZA082 ZA181 ZA182 ZA361  
ZA362 ZA401 ZA402 ZA421  
ZA422 ZA431 ZA432 ZA541  
ZA542 ZA611 ZA612 ZA621  
ZA622 ZA711 ZA712 ZB021  
ZB022 ZB031 ZB032 ZB111  
ZB112 ZB131 ZB132 ZB261  
ZB262 ZC031 ZC032 ZC041  
ZC042 ZC061 ZC062 ZC081  
ZC082 ZC101 ZC102 ZC111  
ZC112 ZC131 ZC132 ZC221  
ZC222  
4C206 AA01 AA02 FA19 MA02 MA05  
MA28 MA63 MA79 NA10 NA12